

**P-TOLUENESULFONATE OF WATER-SOLUBLE QUINOLONE DERIVATIVE**

**Publication number:** JP3056479

**Publication date:** 1991-03-12

**Inventor:** YOKOTA TAKESHI

**Applicant:** YOKOTA TAKESHI

**Classification:**

**- international:** C07D401/04; A61K31/47; A61P31/04; C07D405/14;  
C07D417/04; C07D401/00; A61K31/47; A61P31/00;  
C07D405/00; C07D417/00; (IPC1-7): A61K31/47;  
C07D401/04; C07D405/14; C07D417/04

**- European:**

**Application number:** JP19890188890 19890724

**Priority number(s):** JP19890188890 19890724

**Report a data error here**

**Abstract of JP3056479**

**NEW MATERIAL:** A p-toluenesulfonate of a compound of formula I (R1 is cyclo-propyl, oxetanyl; R2 is F, OCH3; R3 is NH2, aminomethyl, methyl-aminomethyl; X is C, S; R4 is H, NH2; n is 1, 2).

**EXAMPLE:** p-Toluenesulfonate of 7-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1-(3-oxetanyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid. **USE:** Antibacterial. It has powerful antibacterial activity against gram-positive bacteria and high safety, because of its reduced overabsorption on over-dose administration. **PREPARATION:** 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid is allowed to react with a compound of formula II, when needed, hydrolyzed to give a compound of formula I wherein the 8-position is substituted with F. The product is dissolved in a water-methanol mixed solvent and p-toluenesulfonic acid is added to give the subject compound.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-56479

⑤ Int.Cl.<sup>3</sup>C 07 D 401/04  
A 61 K 31/47  
C 07 D 405/14  
417/04

識別記号

ADZ

庁内整理番号

7451-4C  
7252-4C  
9051-4C  
9051-4C

④ 公開 平成3年(1991)3月12日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑭ 発明の名称 水溶性キノロン誘導体のp-トルエンスルホン酸塩

⑯ 特 願 平1-188890

⑰ 出 願 平1(1989)7月24日

⑱ 発 明 者 横 田 健 千葉県船橋市習志野台3-7-1

⑲ 出 願 人 横 田 健 千葉県船橋市習志野台3-7-1

⑳ 代 理 人 弁理士 野崎 鏡也

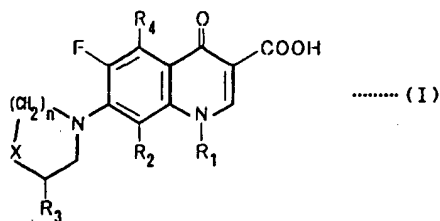
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

水溶性キノロン誘導体のp-トルエン  
スルホン酸塩

## 2. 特許請求の範囲

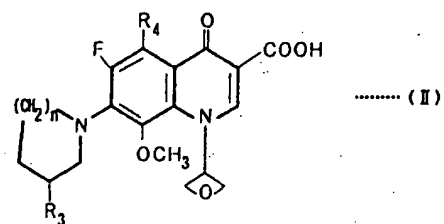
## 1. 一般式(I)



(式中R<sub>1</sub>はシクロプロピル基又はオキセタニル基を意味し、R<sub>2</sub>はフッ素原子又はメトキシ基を意味し、R<sub>3</sub>はアミノ基、アミノメチル基又はメチルアミノメチル基を意味し、Xは炭素原子又は硫黄原子を意味し、R<sub>4</sub>は水素原子又はアミノ基を意味し、nは1又は2である)

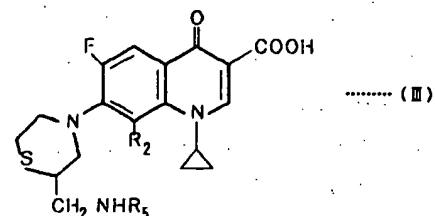
で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩。

2. 前記一般式(I)で示される化合物が、下記一般式(II)で示されるものである請求項1記載のp-トルエンスルホン酸塩。



(式中R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは前記と同じものを意味する)

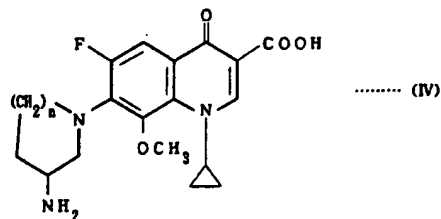
3. 前記一般式(I)で示される化合物が、下記一般式(III)で示されるものである請求項1記載のp-トルエンスルホン酸塩。



(式中  $R_5$  は水素原子又はメチル基を意味し、

$R_2$  は前記と同じものを意味する)

4. 前記一般式 (I) で示される化合物が下記一般式 (IV) で示される化合物である請求項 1 記載の p - トルエンスルホン酸塩。



(式中 n は前記と同じものを意味する)

### 3. 発明の詳細な説明

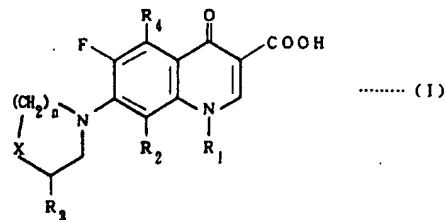
#### 〔産業上の利用分野〕

本発明は、キノロン系抗菌剤の p - トルエンスルホン酸塩に関する。更に詳しくは本発明は下記一般式 (I) で示されるキノロン系抗菌剤の p - トルエンスルホン酸塩に関する。

ス属およびエンテロコッカス属に対する抗菌力が販売中のものでは不十分な点にある。またこの系統の抗菌剤は中枢系に対する副作用を示すものが多く、その使用には極めて注意を要する等の問題点を有していた。

本発明の一般式 (I) で示される水溶性キノロン系抗菌剤はスタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属およびエンテロコッカス属に対する抗菌力が既存のキノロン系抗菌剤より飛躍的に強いという特徴は有しているが、水溶性が高いため過量経口投与時の過吸収による副作用が問題となっていた。

本発明者はこのような事情に鑑み、水溶性キノロン系抗菌剤の経口吸収調節法につき鋭意研究した結果、本発明の前記一般式 (I) で示される化合物の p - トルエンスルホン酸塩が公知のキノロン系抗菌剤である ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin よりストレプトコッカス属等のグラム陽性菌に対し強い抗菌力を有し、かつ過量投与時の過吸収が少なく安全性が高いこ



(式中  $R_1$  はシクロプロピル基又はオキセタニル基を意味し、 $R_2$  はフッ素原子又はメトキシ基を意味し、 $R_3$  はアミノ基、アミノメチル基又はメチルアミノメチル基を意味し、X は炭素原子又は硫黄原子を意味し、 $R_4$  は水素原子又はアミノ基を意味し、n は 1 又は 2 である)

本願発明の化合物は、安全性が高く、かつ強い抗菌作用を有し、医薬として有用な物質である。

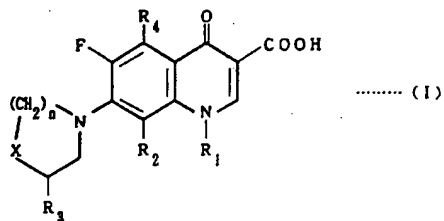
〔従来技術・発明が解決しようとする問題点〕

キノロン系抗菌剤は抗菌域が広く、他系統の抗菌剤と交叉耐性を示さないため、既に販売中のものを含め、種々の化合物が利用されているが、抗菌活性の面での唯一の欠点は、ストレプトコッカ

とを見出し、本発明に至った。

〔問題点を解決するための手段〕

すなわち本発明は、一般式 (I)

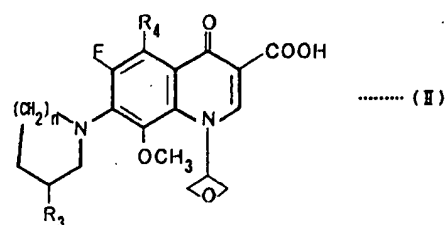


(式中  $R_1$  はシクロプロピル基又はオキセタニル基を意味し、 $R_2$  はフッ素原子又はメトキシ基を意味し、 $R_3$  はアミノ基、アミノメチル基又はメチルアミノメチル基を意味し、X は炭素原子又は硫黄原子を意味し、 $R_4$  は水素原子又はアミノ基を意味し、n は 1 又は 2 である)

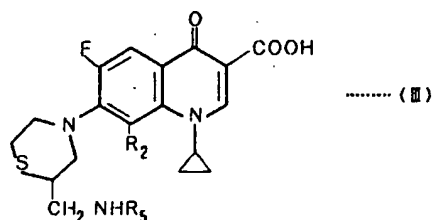
で示される化合物の p - トルエンスルホン酸塩を提供するものである。

本発明の一般式 (I) で示される化合物において、特に好ましい化合物の例を挙げると、以下に

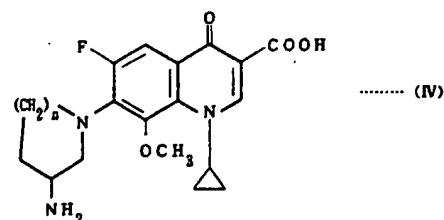
記す一般式(Ⅱ)～(Ⅳ)で示される化合物群である。



(式中 $R_3$ ,  $R_4$  および  $n$  は前記と同じものを意味する)



(式中 $R_5$  は水素原子又はメチル基を意味し、 $R_2$  は前記と同じものを意味する)



(式中  $n$  は前記と同じものを意味する)

上記一般式(Ⅱ)～(Ⅳ)で示される化合物群の  $p$ -トルエンスルホン酸塩の具体例を挙げると、例えば以下の通りである。

7-(3-アミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-1-(3-オキセタニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンスルホン酸塩  
..... (1)

7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-アミノ-6-フルオロ-8-メトキシ-1-(3-オキセタニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンス

ルホン酸塩 ..... (2)

7-(2-アミノメチルチオモルフォリン-4-イル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンスルホン酸塩  
..... (3)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチルアミノメチルチオモルフォリン-4-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンスルホン酸塩  
..... (4)

7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンスルホン酸塩..... (5)

7-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸の  $p$ -トルエンスルホン酸塩..... (6)

本発明の一般式(Ⅰ)で示される化合物は、

例えば公知化合物である、1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸等の 6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン誘導体またはこれらの化合物の低級アルキルエステルに下記一般式(V)



(式中  $X$  および  $n$  は前記と同じものを意味し、 $R^3$  前記  $R^3$  と同じか又は  $R^3$  がアミノ基を包含する基の場合そのアミノ基は低級アルカノイル基で置換されている基を意味する)

で示される化合物を反応させ、所望により加水分解することによって8位がフッ素原子の一般式(Ⅰ)で示される化合物が製造される。次いでこ

れをナトリウムメトキシドと反応せしめることにより本発明の一般式(I)で示される化合物の8位がメトキシ基である化合物を製造することができる。

このようにして製造した本発明の一般式(I)で示される化合物を常法に従いp-トルエンスルホン酸塩とする。トシル化は、例えば対応する一般式(I)で示される化合物を水とメタノールの混液に溶解し、p-トルエンスルホン酸を等モル加えることにより行なわれる。反応液から目的とするp-トルエンスルホン酸塩の単離は、反応液を減圧下濃縮し析出する結晶を濾取することにより行なわれる。

#### [実施例]

以下、実験例、実施例で本発明を説明する。

#### 実験例 1

本発明の化合物の抗菌活性を公知のキノロン系抗菌剤であるofloxacin およびnorfloxacin と比較した結果を第1表に示す。なお第1表中の化合物Noは前記化合物Noに対応している。すなわち

1...7-(3-アミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-1-(3-オキセタニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩、

2...7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-アミノ-6-フルオロ-8-メトキシ-1-(3-オキセタニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩、

3...7-(2-アミノメチルチオモルフォリン-4-イル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩、

4...1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチルアミノメチルチオモルフォリン-4-イル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩、である。

第 1 表

菌 名	被 験 化 合 物	本 発 明 の 化 合 物				(μg/ml)	
		(1)	(2)	(3)	(4)	OFLX	NFLX
グ ラ ム (+)	スタフィロコッカス・アウレウス 209P JC-1	0.20	0.78	0.024	0.012	0.20	0.10
	ストレプトコッカス・ニューモニエ No28n	1.56	3.13	0.78	0.39	3.13	6.25
	エンテロコッカス・フェカリス No14	1.56	3.13	0.39	0.39	1.56	3.13
グ ラ ム (-)	エシエリヒア・コリ NIHJ JC-2	0.10	0.20	0.10	0.20	0.10	0.05
	クレブシエラ・ニューモニエ No42	0.10	0.3	0.10	0.20	0.10	0.10
	プロテウス・アルガリス No33	0.20	0.20	0.39	0.20	0.10	0.05
	シトロバクター・フロインディー No7	1.56	1.56	1.56	0.78	0.39	0.20
	エンテロバクター・クロアカエ NeK-39	0.20	0.78	0.39	0.39	0.10	0.024
	シュードモナス・エルギノーサ AK 109	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56	0.39

(註) OFLX: ofloxacin, NFLX: norfloxacin

実験例 2 マウスにおける最高血中濃度(C<sub>max</sub>:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

DDY系雄性マウス8週令に前記本発明の(5)の化合物(p-トルエンスルホン酸塩)の水懸濁液をマウス用経口ゾンデを用い80mg/kg, 200mg/kg, 3000mg/kgの各投与量で投与した。投与15分後断頭し、常法に従い採血し、血清を分離後バチルス・サブティリス(ATCC 6633)を用いバイオアッセイに供した。対照としては本発明の化合物の原体を用いた。その結果本発明の化合物(p-トルエンスルホン酸塩)は、80mg/kg投与で原体投与に比較し約70%前後の血中濃度を示し、2000mg/kgおよび3000mg/kg投与では約20%前後の血中濃度を示した。この結果本発明の化合物は過量投与に対する安全性が高いことが確認された。

## 実施例 1

7-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-

カルボン酸(融点 176~177 °C)をメタノール:水(3:1)の溶液に溶解し、p-トルエンスルホン酸・H<sub>2</sub>Oを水に溶解した溶液を加える。反応液を減圧下半分迄濃縮し、冷却する。析出する結晶を濾取し、メタノール-水より再結晶すると融点 235~40°Cの無色針状晶を得る。

## 実施例 2

実施例1と同様にして7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩を得る(融点 268~270 °C, メタノール-水より再結晶)。このものの溶解性(4.5mg/ml, 0.1N・HCl 水)は対照として製造した塩酸塩の溶解性(50mg/ml, 0.1N HCl 水)に比べ約 1/10程度である。

## (発明の効果)

本発明の前記一般式(I)で示される化合物のp-トルエンスルホン酸塩は公知のキノロン系抗菌剤に比べ、ストレプトコッカス属等のグラム陽

性菌に対し強い抗菌力を有し、かつ過量投与時の過吸収が少なく安全性が高いという効果を有する。

特許出願人 横 田 健

代 理 人 弁 理 士 野 崎 誠 也

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**